



10/511040

REC'D 07 JUL 2003  
WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

11 AVR. 2003

Fait à Paris, le \_\_\_\_\_

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

#### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

<b>INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE</b>	<b>SIEGE</b> 26 bis, rue de Saint Petersbourg 75800 PARIS cedex 08 Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 24 Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23 <a href="http://www.inpi.fr">www.inpi.fr</a>
---	--

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

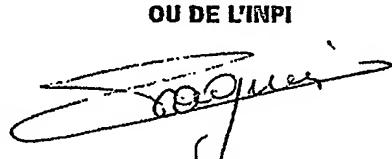
Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W/260899

REMISE DES PIÈCES		Réervé à l'INPI
DATE	11 AVR. 2002	
LIEU	0204567	
N° D'ENREGISTREMENT	11 AVR. 2002	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		
Vos références pour ce dossier ( facultatif ) SSL0080/AMS/FR/REX		
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie		
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		Cochez l'une des 4 cases suivantes
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>		
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>		
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>		
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale <input type="checkbox"/>		N° _____ Date _____
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/>		N° _____ Date _____
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)		
Dérivés de terphényle, leur préparation, les compositions pharmaceutiques en contenant.		
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		
Pays ou organisation Date _____ N° _____		
Pays ou organisation Date _____ N° _____		
Pays ou organisation Date _____ N° _____		
<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »		
<b>5 DEMANDEUR</b>		
Nom ou dénomination sociale SANOFI-SYNTHELABO		
Prénoms		
Forme juridique S.A.		
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Adresse	Rue 174, Avenue de France	
	Code postal et ville 75013 PARIS	
Pays FRANCE		
Nationalité Française		
N° de téléphone ( facultatif ) 04 67 10 64 16		
N° de télécopie ( facultatif ) 04 67 10 68 89		
Adresse électronique ( facultatif )		

REMISE DES PIÈCES	Réervé à l'INPI
DATE	11 AVR. 2002
LIEU	99 0204567
N° D'ENREGISTREMENT	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

DB 540 W /260599

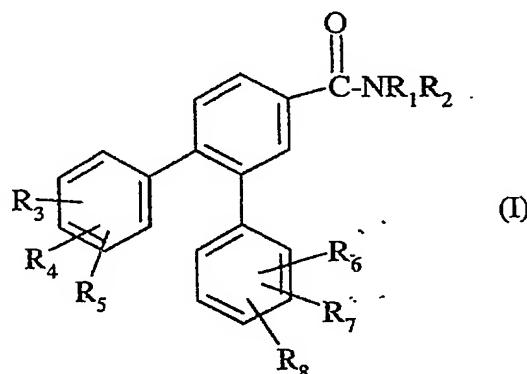
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>( facultatif )</i>		
<b>6 MANDATAIRE</b>		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG.9395
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
N° de téléphone <i>( facultatif )</i>		
N° de télécopie <i>( facultatif )</i>		
Adresse électronique <i>( facultatif )</i>		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b>
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention <i>( joindre un avis de non-imposition )</i> <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt <i>( joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence )</i> :
<b>Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes</b>		
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>
Anne-Marie SEGRETAIN (PG.9395)		 

La présente invention se rapporte à des dérivés de terphényle, à leur préparation et à des compositions pharmaceutiques les contenant.

Ainsi, la présente invention a pour objet des composés de formule :

5

10



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>2</sub> représente un groupe NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ou un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

ainsi que leurs sels, leur solvats et leurs hydrates.

25

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

30

Par groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, on entend un radical linéaire ou ramifié, tel que, en particulier : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, isohexyle, le groupe méthyle étant préféré.

35

Par groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, on entend un radical linéaire ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone, le groupe méthoxy étant préféré.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ; les atomes de fluor, chlore ou brome étant préférés.

5

Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés ou pontés. Les radicaux monocycliques incluent les cycloalkyles par exemple cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle ; le cyclohexyle et le cyclopentyle étant préférés. Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés ou spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undécanyle, bicyclo[2.2.1]heptanyle ; le spiro[5.5]undécanyle et le bicyclo[2.2.1]heptanyle étant préférés.

10

Par radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome tel que O ou N, on entend des radicaux tel que morpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, 3,6-dihydro-pyridin-1-yle, les radicaux pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle et morpholin-4-yle étant préférés.

15

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent par les valeurs suivantes des substituants :

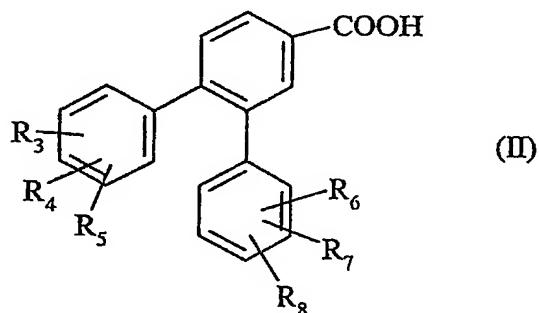
20

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ; et/ou
- R<sub>2</sub> représente un groupe choisi parmi pipéridin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, cyclohexyle, spiro[5.5]undécanyle, 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yle ; et/ou
- au moins l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> représente un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle ; et/ou
- au moins l'un des substituants R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représente un atome d'halogène.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I). Ce procédé est caractérisé en ce qu'on traite un dérivé fonctionnel de l'acide terphénylique de formule :

25

30



35

dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (III) dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis pour (I). Eventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels et/ou solvats.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium (BOP).

5

Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide pyrazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II), avec une amine HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, dans un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine ou la pyridine.

10

Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec une amine HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

15

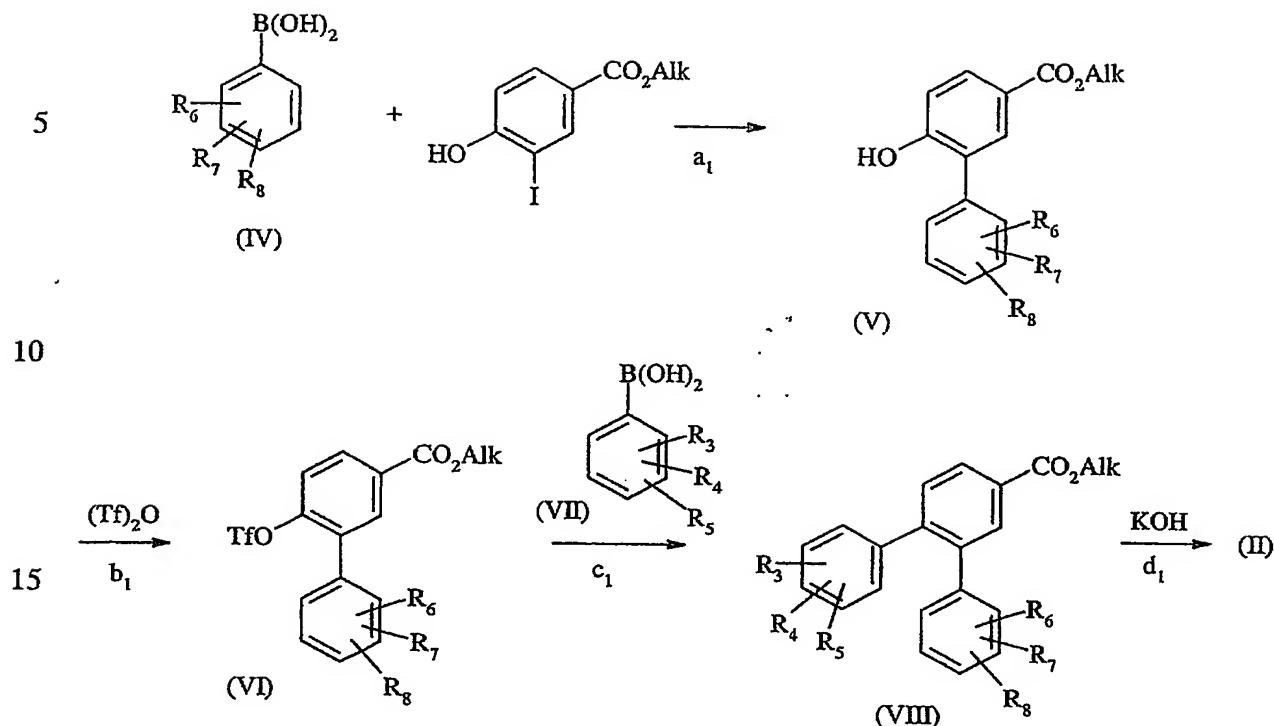
Les acides de formule (II) peuvent être préparés selon le schéma ci-après :

25

30

35

## SCHEMA 1



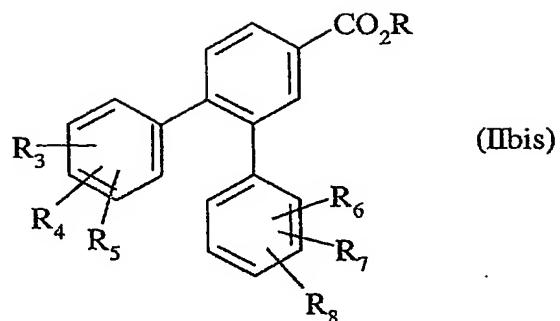
Alk = (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle

A l'étape a<sub>1</sub>, la réaction de l'organoborate de formule (IV) avec un ester de l'acide 4-hydroxy-3-iodobenzoïque est effectuée selon Farmaco Ed. Sci., 1958, 13, 121 en utilisant les conditions décrites par Suzuki dans Helv. Chim. Acta, 1992, 75, 855.

A l'étape b<sub>1</sub>, on fait agir l'anhydride triflique ((Tf)<sub>2</sub>O) dans la pyridine pour préparer le composé de formule (VI). Ce composé est couplé, à l'étape c<sub>1</sub> avec un organoborate de formule (VII) selon les conditions décrites dans J. Org. Chem., 1992, 57, 379.

L'ester de terphényle ainsi formé est ensuite saponifié par des méthodes connues, par exemple en présence de potasse, pour conduire à l'acide de formule (II).

Les acides de formule (II) et leurs esters de formule (VIII) sont nouveaux et constituent un aspect ultérieur de l'invention. Ainsi, la présente invention a également pour objet les composés de formule :



5

dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  sont tels que définis pour (I) et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)alkyle$ .

10

Les amines  $HNR_1R_2$  (III) sont connues ou préparées par des méthodes connues, on peut citer par exemple : Chem. Ber., 1986, 119, 1413-1423.

15

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* ( $IC_{50} \leq 10^{-7}M$ ) pour les récepteurs aux cannabinoïdes  $CB_1$ , dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878.

20

La toxicité des composés de formule (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I), ou de l'un de ses sels, solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes  $CB_1$ .

25

Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des désordres psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la schizophrénie, ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance nicotinique.

30

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du

35

mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.

5 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les 10 composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourrette.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire.

15 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment en tant qu'anorexigènes ou pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète 20 non insulinodépendant. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose 25 chronique du foie, de l'asthme, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents 30 vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse et pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré.

35 Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie ; pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité pour le traitement des troubles mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique. ...

Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I) de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.

5 Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

10 Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats.

15 Le composé de formule (I) ci-dessus et ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kg de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,02 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,05 à 4000 mg par 20 jour, plus particulièrement de 0,1 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement, à savoir prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est 25 déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

30 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intra-oculaire et les formes d'administration rectale.

35 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,05 à 1000 mg, avantageusement de 0,1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

Dans la présente description, on utilise les abréviations suivantes :

DCM : dichlorométhane  
 DMF : diméthylformamide  
 AcOEt : acétate d'éthyle  
 TA : température ambiante  
 5 F : point de fusion.

Pour l'interprétation des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) les abréviations suivantes sont utilisées : s : singulet ; d : doublet ; m : massif : se : singulet élargi ; dd : doublet de doublet.

Préparation 1.1

10 (II bis) :  $R_3, R_4, R_5 = 4\text{-Cl}$  ;  $R_6, R_7, R_8 = 2,4\text{-diCl}$ .  
 $4,2'',4''\text{-trichloro[1,1' ; 2',1'']terphényl-4'-carboxylate de méthyle.}$

A) Acide 4-hydroxy-3-iodobenzoïque.

15 On place 30 g d'acide 4-hydroxybenzoïque dans 780 ml d'eau contenant 18 g de soude, on ajoute 49,5 g d'iodure de sodium puis on coule lentement 675 ml d'une solution d'hypochlorite de sodium à 3,5 % et on laisse 13 heures sous agitation à TA. On ajoute 60 ml d' $H_2SO_4$  concentré puis, après refroidissement, on filtre le précipité formé et on le rince à l'eau. On obtient 32,46 g du composé attendu,  $F = 163^\circ\text{C}$ .

B) 4-Hydroxy-3-iodobenzoate de méthyle.

20 On place 32,46 g de l'acide obtenu à l'étape précédente dans un mélange contenant 138 ml de méthanol et 10,36 ml d'acide sulfurique concentré et on chauffe à reflux pendant 3 heures et demie. On concentre sous vide le solvant, reprend le résidu par de l'eau déminéralisée et de l'éther éthylique. On neutralise par  $Na_2CO_3$  puis on extrait la phase aqueuse par AcOEt. On lave à l'eau, puis par une solution saturée de NaCl. On obtient 32 g du composé attendu.

25 C) 2',4'-Dichloro-6-hydroxy-(1,1'-biphényl)carboxylate de méthyle.

30 On introduit sous argon 5,6 g de 4-hydroxy-3-iodobenzoate de méthyle dans 50 ml de DMF anhydre puis 4,2 g d'acide 2,4-dichlorophényl boronique et 5,54 ml de triéthylamine puis on ajoute 240 mg de tri-*orthotolylphosphine* et on laisse sous argon pendant 1 heure. On ajoute 180 mg d'acétate de palladium puis on chauffe 4 heures à  $100^\circ\text{C}$ . On rajoute 2 g d'acide 2,4-dichloro-phénylboronique, 5,54 ml de triéthylamine, 120 mg de tri-*orthotolylphosphine* et 180 mg d'acétate de palladium puis on chauffe 8 heures à  $100^\circ\text{C}$ . On concentre sous vide, reprend le résidu par AcOEt puis on lave par une solution de  $NH_4OH$  à 10 %. On extrait par AcOEt, lave à l'eau puis une solution saturée de NaCl. Le résidu est séché puis chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (82/18 ; v/v) pour obtenir 3,4 g du composé attendu.

D) 2',4'-Dichloro-6-((trifluorométhylsulfonyl)oxy)(1,1'-biphényl)-3-carboxylate de méthyle.

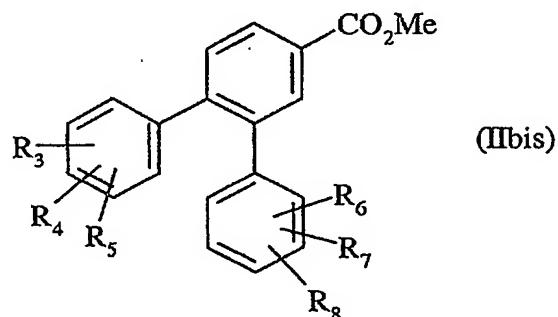
On place 3,27 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 150 ml de pyridine, on refroidit le milieu entre 0°C et 5°C et coule goutte à goutte 2,8 ml d'anhydride triflique. On maintient sous agitation à TA pendant une nuit puis on concentre à sec. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (90/10 ; v/v) pour obtenir 3,2 g du composé attendu.

E) 4,2",4"-trichloro[1,1'; 2',1'']terphényl-4'-carboxylate de méthyle.

On place 3,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 75 ml de toluène et on ajoute 2,33 g d'acide 4-chlorophénylboronique puis 1,55 g de carbonate de potassium. On laisse sous argon pendant 30 minutes puis on ajoute 1,38 g de tétrakis (triphénylphosphine) palladium et on chauffe le milieu réactionnel entre 80°C et 85°C pendant 3 heures. On laisse une nuit à TA puis on dilue par AcOEt, lave par une solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 5 % (2 fois), puis par une solution saturée de NaCl. On sèche, puis le résidu est chromatographié sur silice par un mélange cyclohexane/AcOEt (80/20 ; v/v) pour donner 1,83 g du composé attendu qui cristallise dans l'éther isopropylique, F = 136°C.

En procédant comme décrit ci-dessus, on prépare les esters méthyliques des acides de formule (II) rassemblés dans le tableau ci-après.

TABLEAU 1



30

Préparations	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> , R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub>	F°C/RMN
1.2	4-Cl	4-Cl	223°C
1.3	4-F	2,4-diCl	RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm : 6,9 : m : 4H ; 7,25 : d : 1H ; 7,35 : dd : 1H ; 7,55 : m : 2H ; 7,80 : d : 1H ; 8,00 : dd : 1H ; 13,20 : se : 1H
1.4	4-CF <sub>3</sub>	2,4-diCl	206°C

## EXEMPLE 1

4,2",4"-Trichloro-(N-1-pipéridinyl)-[1,1' ; 2',1"]terphényl-4'-carboxamide.

5

(I) :  $R_1 = H$  ;  $R_2 = -N$   ;  $R_3, R_4, R_5 = 4\text{-Cl}$  ;  $R_6, R_7, R_8 = 2,4\text{-diCl}$

A) Acide 4,2",4"-trichloro[1,1' ; 2',1"]terphényl-4'-carboxylique.

On place 1,33 g du composé de la Préparation 1.1 en suspension dans 30 ml d'éthanol, on ajoute 0,95 g de potasse en solution dans 5 ml d'eau et on chauffe à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à TA, on filtre sur Célite® et on concentre à sec sous vide. Le résidu est repris par 30 ml d'eau puis acidifié à pH = 1 par addition d'HCl 1N. On refroidit le milieu à l'aide d'un bain de glace puis on extrait par AcOEt. On lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl pour obtenir 1,22 g du composé attendu,  $F = 237^\circ\text{C}$ .

B) Chlorure de l'acide 4,2",4"-trichloro[1,1' ; 2',1"]terphényl-4'-carboxylique.

On place 500 mg de l'acide obtenu à l'étape précédente, en suspension dans 50 ml de toluène, on ajoute 0,3 ml de chlorure de thionyle et on chauffe à reflux pendant 2 heures. On concentre à 2 reprises le solvant pour obtenir 0,52 g du composé attendu sous forme solide.

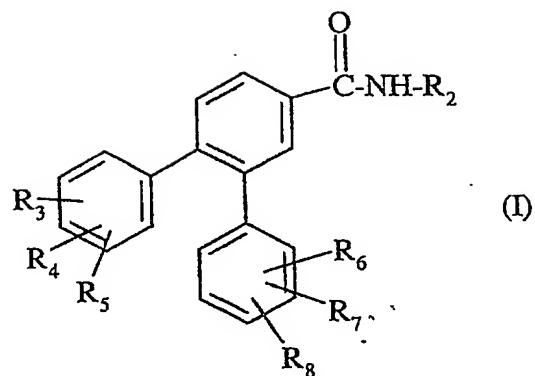
C) 4,2",4"-Trichloro-(N-1-pipéridinyl)-[1,1' ; 2',1"]terphényl-4'-carboxamide.

On prépare une solution contenant 0,17 ml d'aminopipéridine et 0,22 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM, on refroidit cette solution entre  $0^\circ\text{C}$  et  $5^\circ\text{C}$  et l'on ajoute goutte à goutte, 0,52 g du chlorure d'acide obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de DCM. On laisse 2 jours à  $+4^\circ\text{C}$ . On coule sur de l'eau glacée puis on extrait au DCM et lave par une solution de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à 5 % puis une solution saturée de NaCl. On sèche puis on chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange toluène/AcOEt (88/12 ; v/v). On obtient 0,3 g du composé attendu,  $F = 182^\circ\text{C}$ .

En procédant selon le mode opératoire de l'Exemple 1, on prépare les composés de l'invention décrits ci-après.

TABLEAU 2

5



10

Exemples	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> , R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub>	F°C	
15	2	-N	4-Cl	4-Cl	233°C
20	3		4-Cl	2,4-diCl	98°C
25	4	-N	4-Cl	2,4-diCl	168°C
	5	-N	4-F	2,4-diCl	175°C
	6	-N	4-CF <sub>3</sub>	2,4-diCl	177°C

30

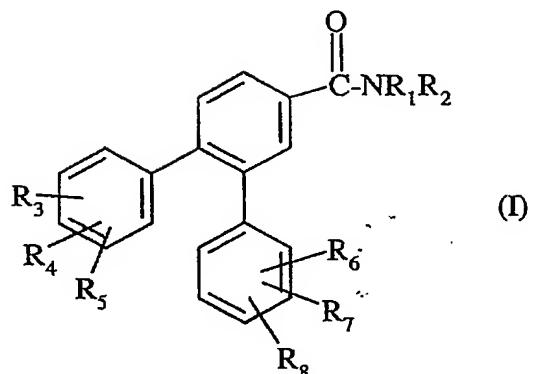
35

## REVENDICATIONS

## 1. Composés de formule :

5

10



dans laquelle :

15

20

25

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>2</sub> représente un groupe NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ou un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ainsi que leurs sels, leur solvats et leurs hydrates.

30

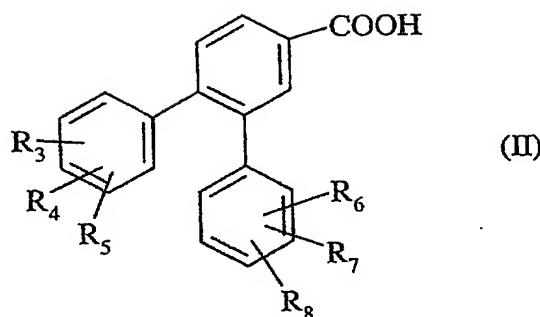
35

## 2. Composés selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ; et/ou
- R<sub>2</sub> représente un groupe choisi parmi pipéridin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, cyclohexyle, spiro[5.5]undécanyle, 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yle ; et/ou
- au moins l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> représente un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle ; et/ou
- au moins l'un des substituants R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représente un atome d'halogène.

## 3. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou la revendication 2 caractérisé en ce qu'on traite un dérivé fonctionnel de l'acide terphénylique de formule :

5



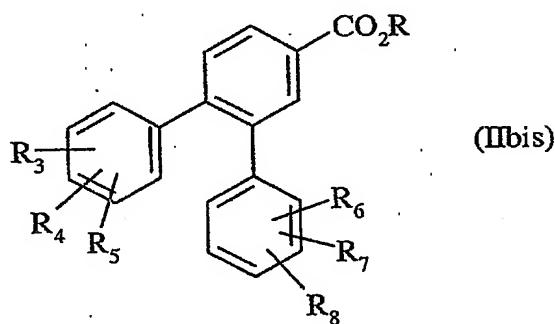
10

dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 avec une amine de formule HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (III) dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1.

4. Composés de formule :

15

20



25

dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle.

30

5. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, ou un de ses sels, hydrates ou solvats pharmaceutiquement acceptables.
6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, ou un de ses sels, hydrates ou solvats pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
7. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de toute maladie dans laquelle le récepteur aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> est impliqué.

35